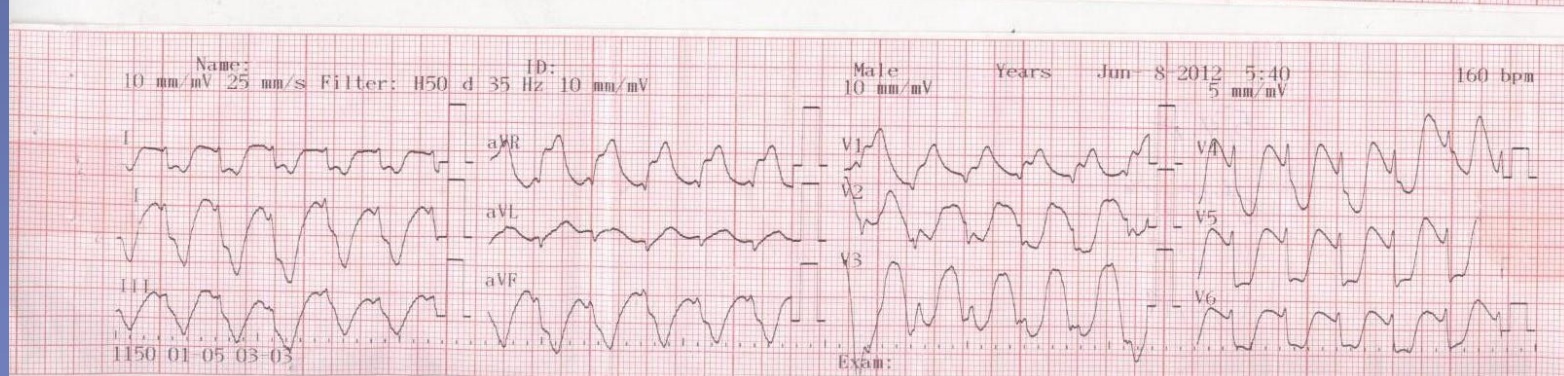
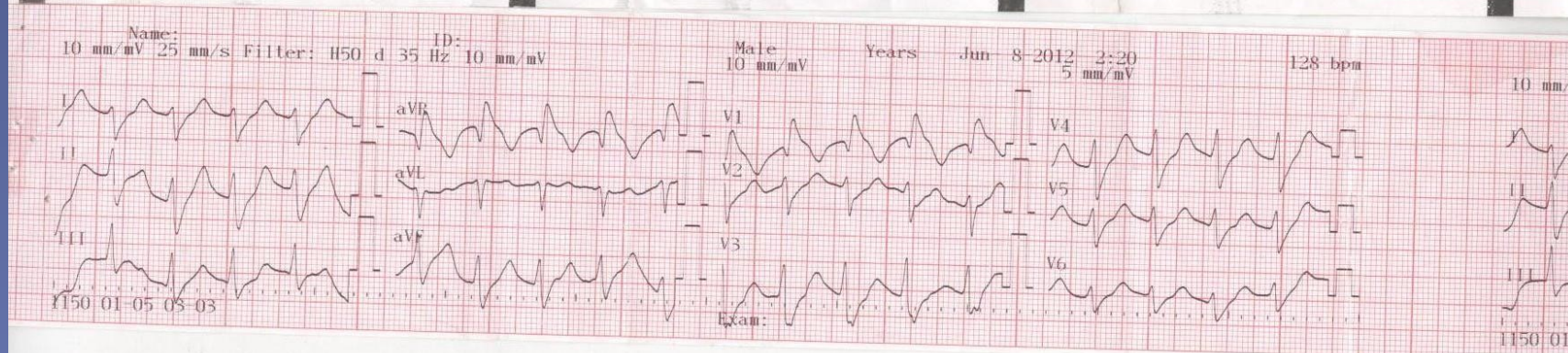
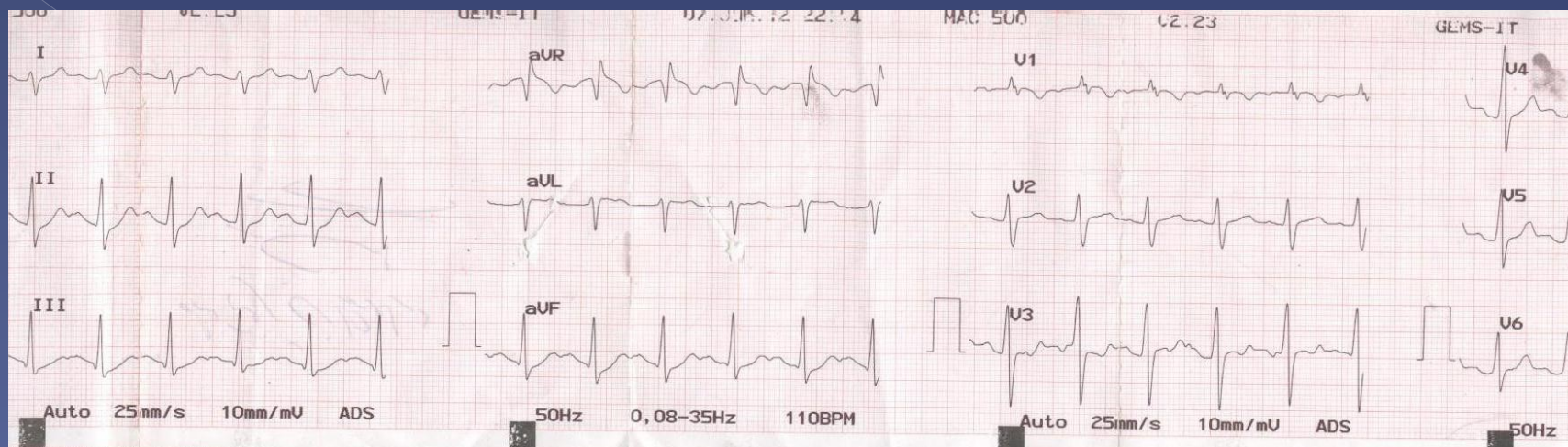


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دکتر احمد قوچانی خراسانی
متخصص طب اورژانس
فلوشپ توکسیکولوژی
عضو هیات علمی دانشگاه

TCA Overdose



مقدمه

✓ یکی از شایع‌ترین داروهای مصرفی در suicide را ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای به خود اختصاص می‌دهند.

✓ یکی از شایع‌ترین علت مرگ و میر ناشی از مسمومیت‌های دارویی در ایران و کشورهای دیگر مسمومیت با TCA می‌باشد..

✓ علت اصلی خطر عوارض و مرگ و میر ناشی از مصرف TCA مربوط به این مسئله است که دوز درمانی و توکسیک TCA ، محدود (Narrow) می‌باشد

✓ بدن‌بال مسمومیت با TCA بیمار دچار عوارض قلبی و عروقی می‌گردد که در صورت عدم درمان صحیح منجر به مرگ بیمار می‌شود.

✓ مقدمه

✓ طبق کتب مرجع روانپزشکی خط اول درمان افسردگی ماژور مصرف داروهای TCA می‌باشد ولی بدلیل همین خطرلتي که فکر شد بسیاری از توکسیکولوژیست‌ها معتقدند در صورت امکان باید از داروهای ضد افسردگی جدید و بی‌خطرتر استفاده گردد.

✓ نباید دارو به حد زیاد در دسترس بیماران (به‌خصوص با سابقه suicide) قرار گیرد.

✓ نباید داروخانه‌ها بدون تجویز پزشک این داروها را در دسترس افراد قرار دهند

✓ نباید بیش از يك گرم قرصهای آمی‌تریپتیلین یا تري میپرامید از هر ویزیت در اختیار بیمار قرار گیرد.

- دوز درمانی TCA 2-4mg/kg می باشد.
- مصرف 10mg/kg-5 عوارض آنتی کولی نرژیک دارو شروع می شود
- از 10-20 mg/kg عوارض قلبی و عروقی دارو آغاز می گردد.
- مصرف TCA بیش از یک گرم بالقوه می تواند کشنده باشد.
- مثلاً اگر کودکی با وزن 10 کیلوگرم دو عدد قرص ایمی پرامین 50 میلی گرم را مصرف نماید احتمال ایجاد عوارض قلبی و عروقی در او متصور است.

انواع TCA

- ✓ **Amitriptyline**
- ✓ Amoxapine
- ✓ Clomipramine
- ✓ Desipramine
- ✓ Dothiepin
- ✓ Doxepin
- ✓ **Imipramine**
- ✓ Lofepramine
- ✓ Maprotiline
- ✓ **Nortriptyline**
- ✓ Protriptyline
- ✓ Trimipramine

مقدمه

✓ انواع داروهای TCA از نظر مسمومیت علائم بالینی تقریباً مشابهی از خود بروز می‌دهند.

✓ در میان داروهای TCA ، **دوکسپین** خاصیت آنتی‌هیستامینیک خوبی دارد که در بیماران افسرده‌ای که دچار انواع آلرژی هستند یا سابقه بیماری اولسر پپتیک دارند می‌توان از این دارو استفاده کرد.

✓ **ماپروتیلین** یک ضد افسردگی چهار حلقه‌ای می‌باشد که احتمال ایجاد تشنج در مسمومیت ناشی از آن بیشتر می‌باشد.

فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

✓ داروهای TCA در دوزهای درمانی پس از مصرف به سرعت و به طور کامل جذب می شود. حداکثر غلظت سرمی دارو 2-8 ساعت پس از مصرف یک دوز درمانی ایجاد می شود.

✓ داروهای TCA بازهای ضعیف هستند و هرگونه **تغییری در وضعیت اسید و باز بدن** سبب تغییر در نسبت جزء یونیزمبه غیز یونیزه دارو می شود. عبارتی در صورتیکه بیمار دچار اسیدوز متابولیک باشد نسبت یونیزاسیون دارو افزایش یافته سبب نفوذ بیشتر دارو به سلولها و افزایش شدت مسمومیت می گردد.

✓ در زمان مسمومیت ممکن است تخلیه معده در نتیجه جذب دارو بعلت خاصیت آنتی کولی نرژیکی و نیز یونیزاسیون دارو در محیط اسیدی معده کند شود و قرصها تا ساعتهای طولانی حتی تا 24 ساعت داخل معده باقی بمانند. لذا **aggressive decontamination** در درمان بیماری مهم است

فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

✓ حجم توزیع (vd) لین داروها بالاست و در برخی بافتها غلظت دارو 10-100 برابر خون می شود.

✓ این داروها اتصال پروتئینی بالایی دارند.

✓ با توجه به لیپوفیلیک بودن دارو ، بالا بودن حجم توزیع و اتصال پروتئینی ، همودیالیز ، هموپرفیوژن و دیورزدر درمان بیماری نقشی ندارد.

✓ اندازه گیری غلظت سرمی دارو نقشی در manage بیماری ندارد.

✓ از آنجائیکه متابولیسم لین داروها در کبد قبل اشباع است نیمه عمر دارو در موارد مسمومیت طولانی تر می شود. ضمناً متابولیسم دارو به عواملی مانند سن و نژاد ارتباط دارد.

پاتوفیزیولوژی

علت ایجاد افسردگی در افراد مربوط به تخلیه ذخیره نوروترانسمیترها (میانجی‌های عصبی) مانند نوراپی‌نفرین و دوپامین در وزیکولهای انتهایی اعصاب پیش‌سیناپسی می‌باشد.

در ولع نقش اصلی داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای (TCA) در درمان افسردگی عمده مربوط به مهار بازجذب نوروترانسمیترها (نوراپی‌نفرین، سروتونین و دوپامین) است. در نتیجه غلظت این مواد در سیناپسهای عصبی افزایش می‌یابد.

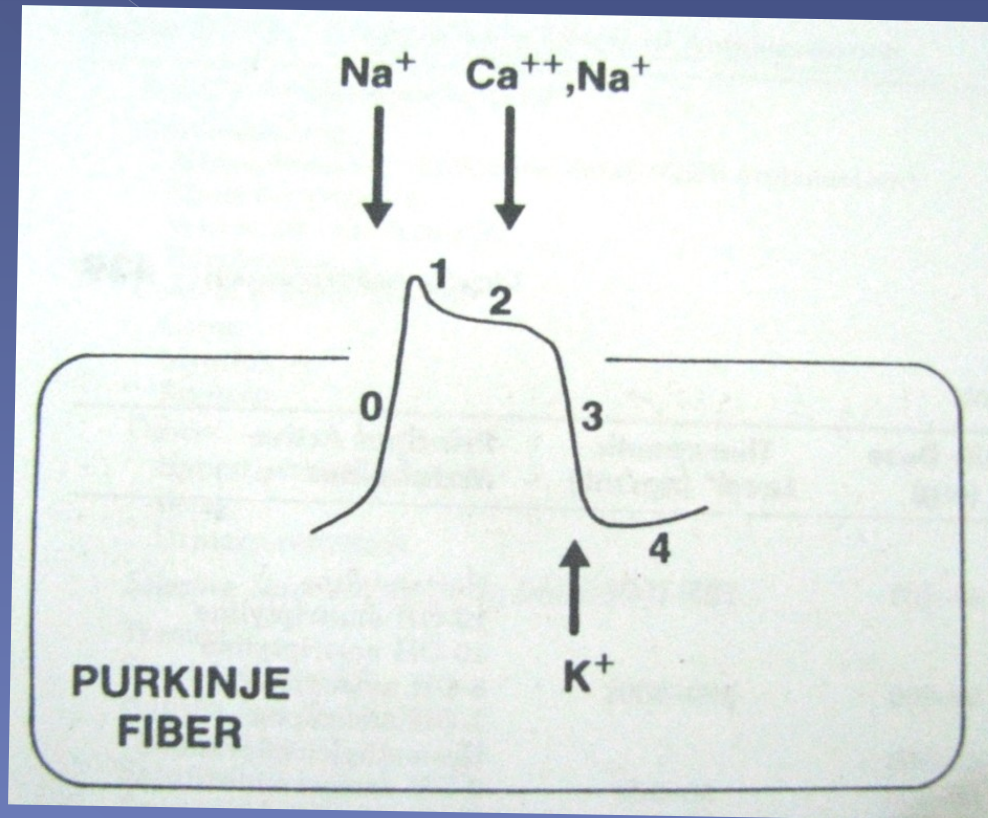
مصرف داروهای TCA سبب افزایش اقلیت نوروترانسمیترها در رستورهای عصبی می‌گردند.

پاتوفیزیولوژی

- ✓ مهمترین اثر داروهای TCA در مسمومیت بر روی قلب است.
- ✓ اثر مستقیم روی پتانسیل عمل (Action potential) سلولهای قلبی و تونوس عروق دارند
- ✓ اثر غیر مستقیم از طریق اعصاب اتونوم روی قلب موثر هستند.
- ✓ داروهای TCA از نظر الکتروفیزیولوژی ملند داروهای آنتی آریتمیک دسته I (مانند کینیدین یا پروکلئین آمید) باعث مهار شدن کانالهای سریع سدیم (Fast Sodium Channels) قلب می شوند و فاز صفر دیپولاریزاسیون را در سیستم دیستال هیس – پورکنز و میوکارد بطنی آهسته می کنند.

✓ روند دیپولاریزه شدن بطن کند می شود که در ECG به صورت **پهن شدن کمپلکس (QRS Widening) QRS** نمایان می شود. این تغییر در ECG بلیده سرعت تشخیص مسمومیت با ضد افسردگی های سه حلقه ای را مطرح کند. (**hallmark در مسمومیت با TCA**)

منحنی پتانسیل عمل فیبر پورکنر طبیعی



پاتوفیزیولوژی

✓ آهسته کردن فاز سه ریپولاریزاسیون و فاز چهار دیپولاریزاسیون و مهار کانال کلسیم.

✓ آهسته کردن فاز سه ریپولاریزاسیون باعث فاصله QT (QT interval) طولانی می‌شود که زمینه را برای بروز فلوتر بطني مولتی فرم (**Torsades de point**) فراهم می‌کند.

✓ البته از آنجا که سرعت ضربان بطن در مسمومیت با TCA تند است آریتمی Torsades de point در بیماران نادر است مگر آنکه بیمار مسموم دچار برادیکاردی گردد.

✓ آهسته شدن فاز چهار دیپولاریزاسیون می‌تواند خودکار بودن (اتوماتیسم) بطن را مهار نماید و ضربانات نابجای بطني را سرکوب کند

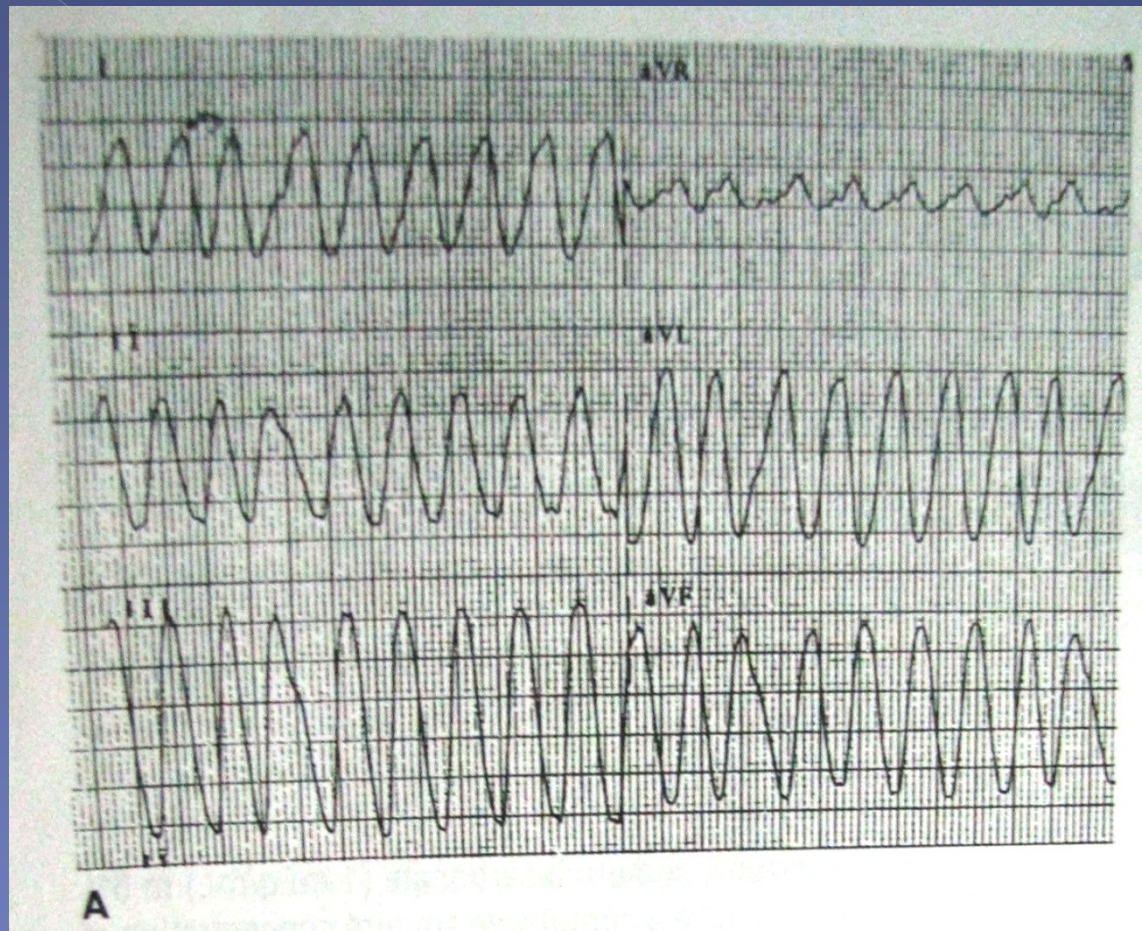
مسموم برادیکاردی گردد

Classic Electrocardiographic abnormalities in TCA toxicity

- ✓ **Sinus tachycardia**
- ✓ **Prolonged PR interval**
- ✓ **Prolonged QT interval**
- ✓ **Widened QRS complex > 0.1 s**
- ✓ **Right-axis deviation (positive deflection of terminal QRS complex in lead aVR > 3 mm)**
- ✓ **Right bundle branch block**

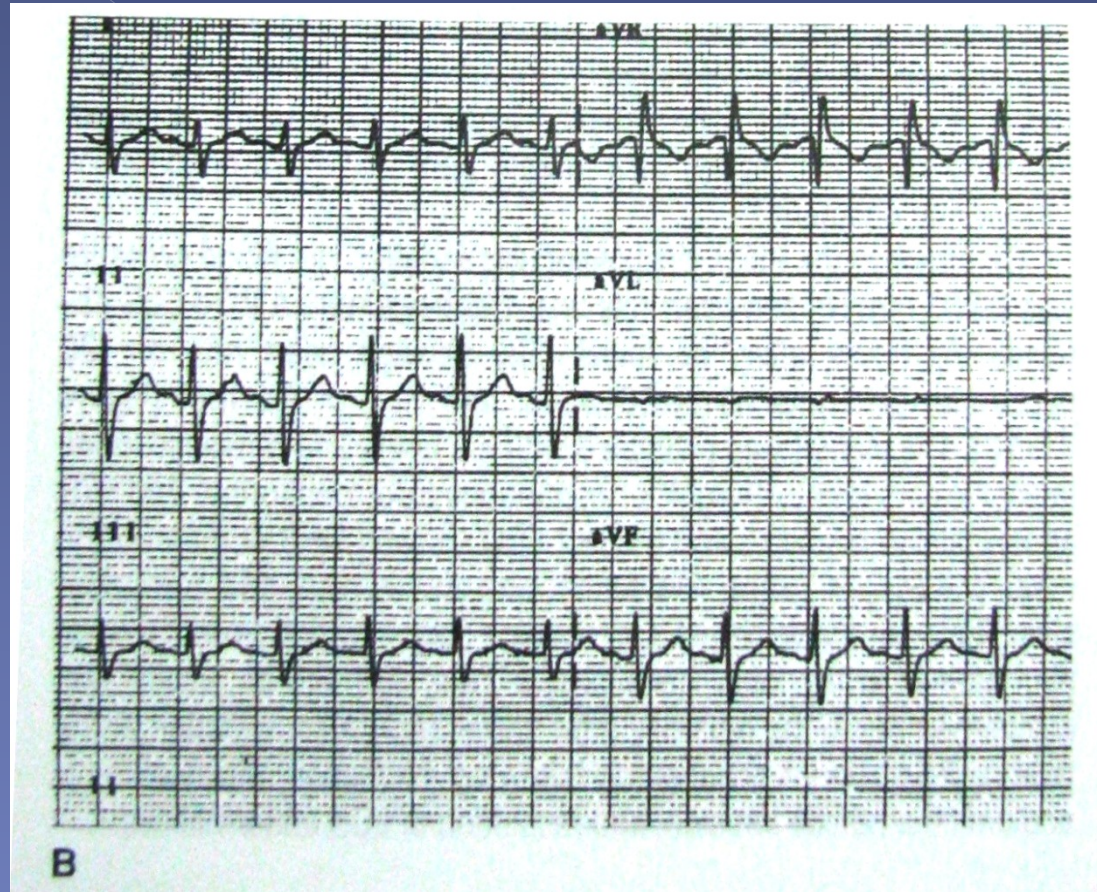
Classic Electrocardiographic abnormalities in TCA toxicity

TCA در مسمومیت QRS Widening



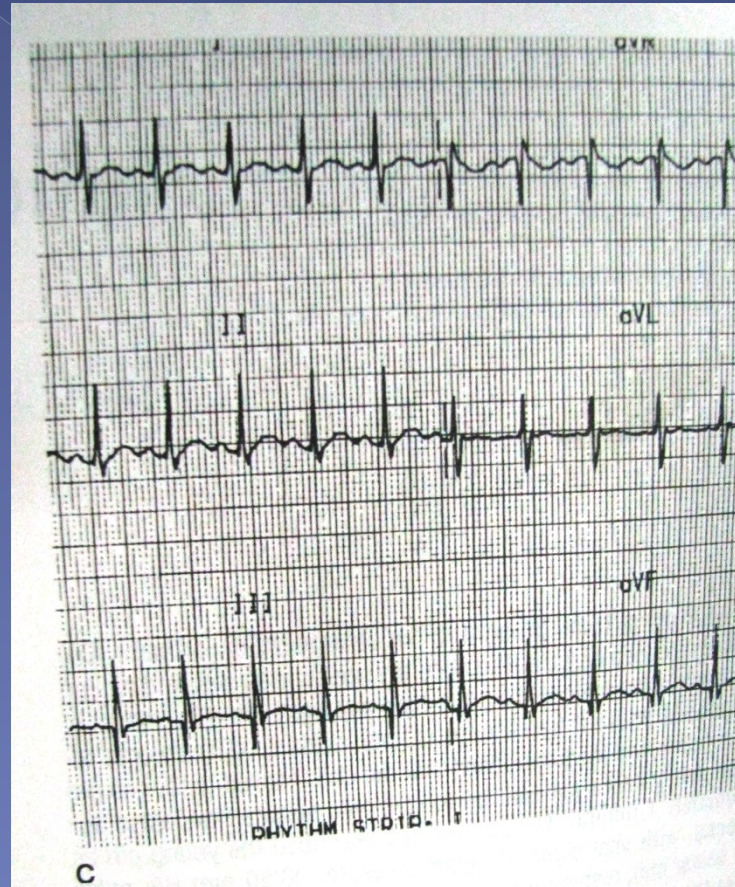
Classic Electrocardiographic abnormalities in TCA toxicity

ECG بهبود یافته بیمار به دنبال درمان با بیکربنات سدیم



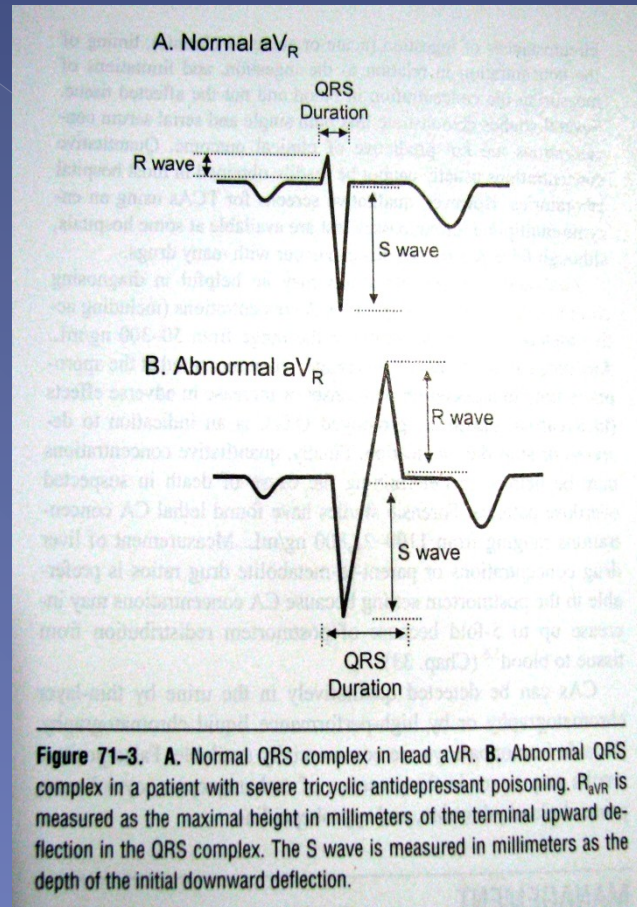
Classic Electrocardiographic abnormalities in TCA toxicity

ECG کلاً بهبود یافته بیمار به دنبال درمان

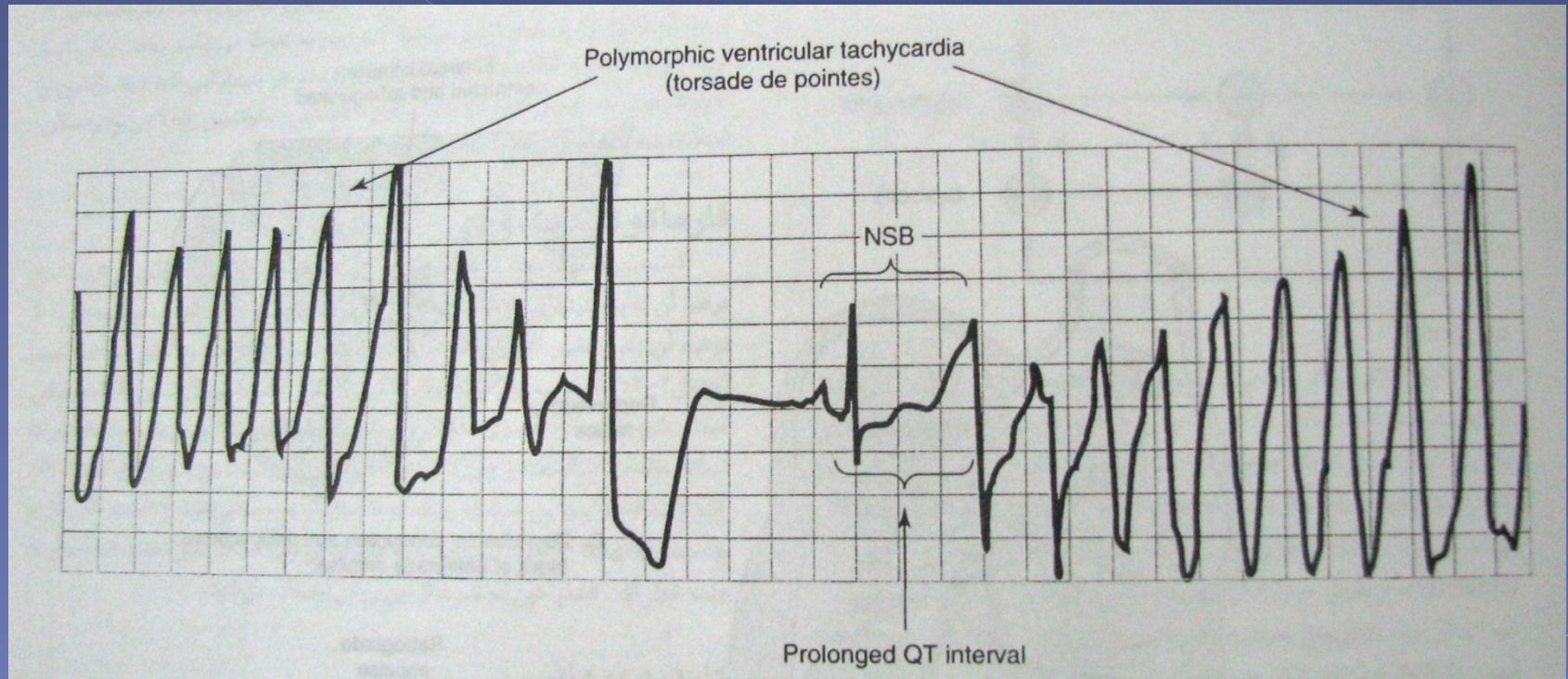


Classic Electrocardiographic abnormalities in TCA toxicity

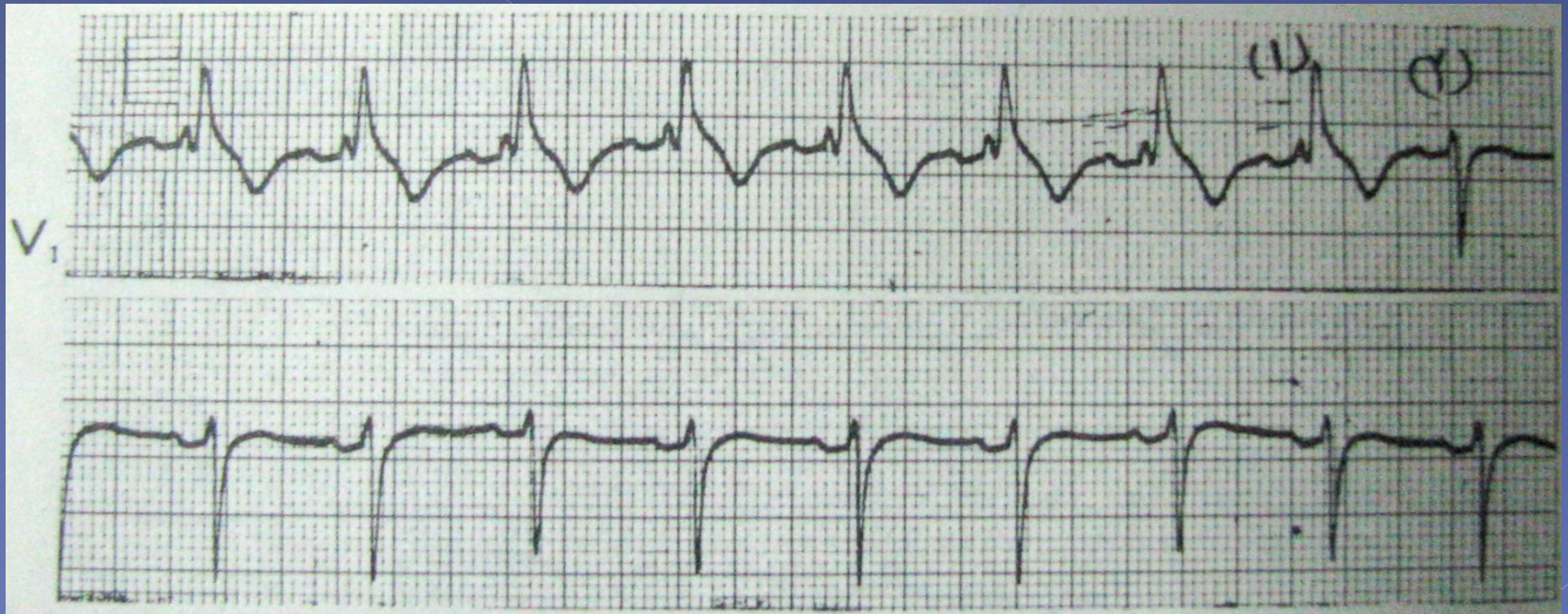
موج S < موج R یا موج R بزرگتر از 3 میلی متر در لید aVR



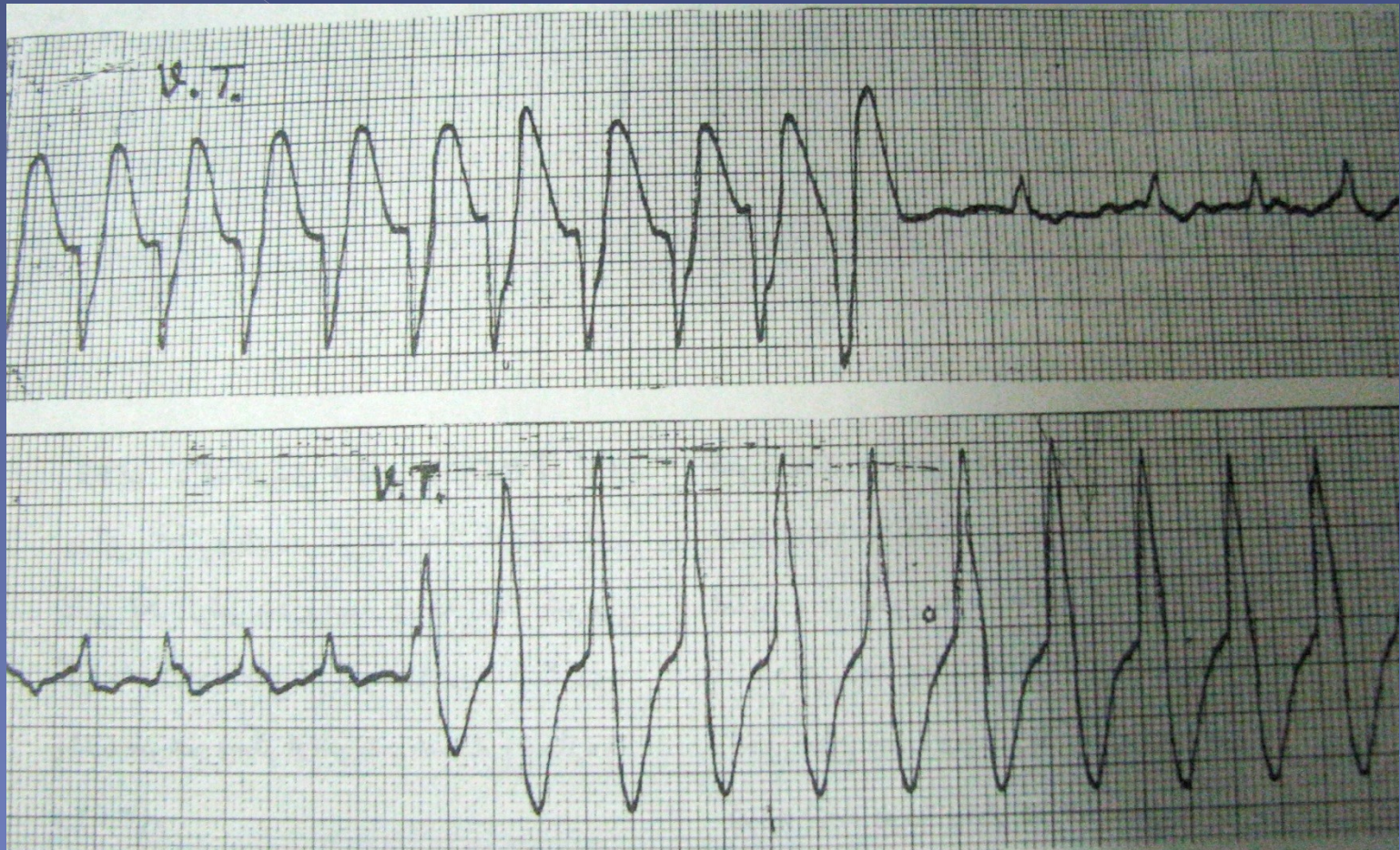
Torsades de points



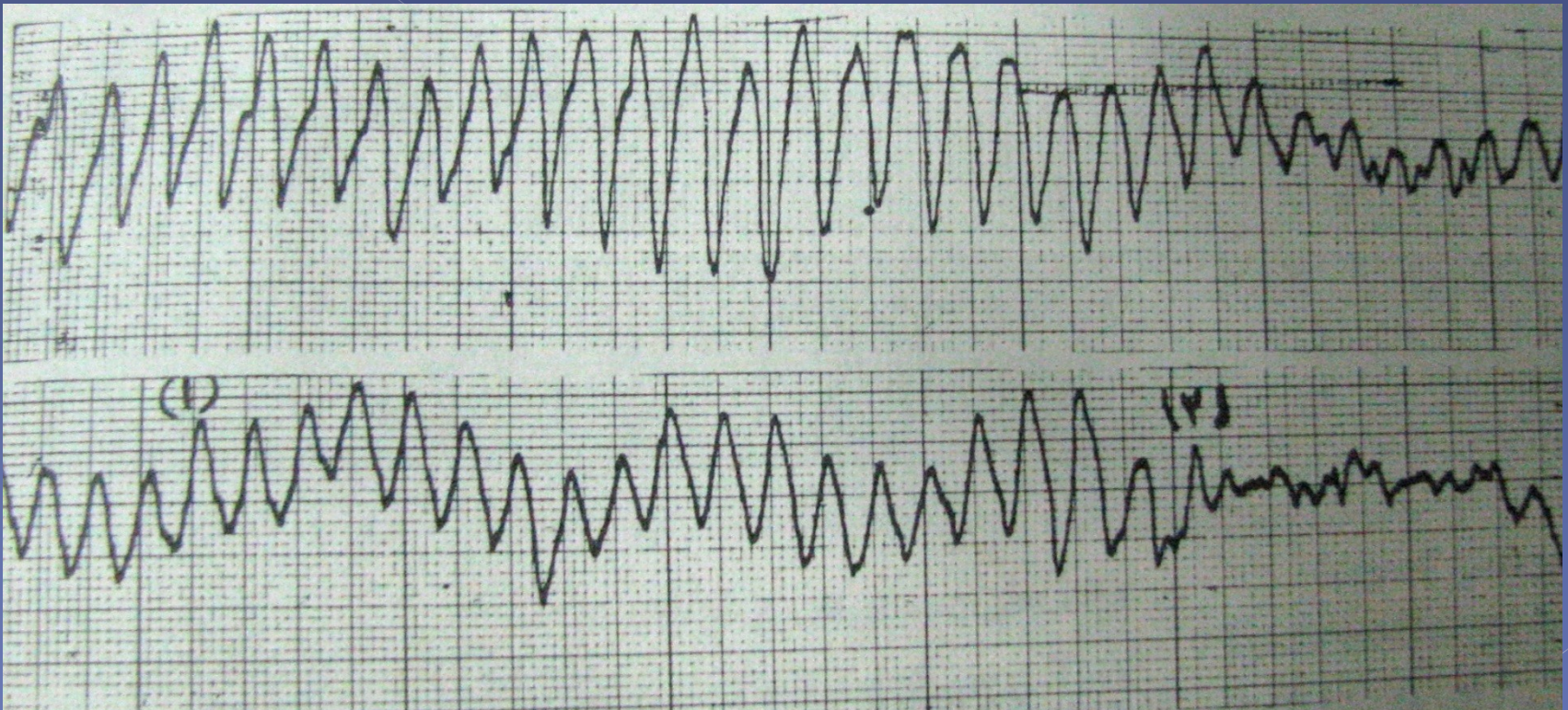
بلوك دسته‌اي شاخه راست (RBBB)



تاکیکاردی بطنی (V-tack)



تبدیل فلوتر بطني به فیبریلاسیون بطني (VF)



یافته های نوار قلب در مسمومیت با ضد افسردگی های سه حلقه ای

- ✓ شایعترین آریتمی قلبی در مسمومیت با TCA ، تاکیکاردی سینوسی می باشد.
تاکیکاردی سینوسی نیازی به درمان ندارد.
- ✓ Hallmark مسمومیت با TCA ، پهن شدن کمپلکس QRS (QRS widening) می باشد که نه تنها به تشخیص کمک می کند بلکه بللین آریتمی پروگنوز بیمار را ارزیابی می کنیم.
- ✓ چنانچه پهن شدن کمپلکس QRS بیشتر از 1/. ثانیه (بیشتر از 2/5 خله کوچک در ECG) باشد ریسک تشنج ، کوما و نیاز به انتوباسیون در بیمار افزایش می یابد.
- ✓ و چنانچه پهن شدن کمپلکس QRS بیشتر از 16/. ثانیه (بیشتر از 4 خله کوچک در ECG) گردد ریسک آریتمی بطني بخصوص تاکیکاردی بطني افزایش می یابد.
- ✓ هنگام پهن شدن کمپلکس QRS درمان aggressive بیمار مانند انتوباسیون یا تجویز بی کربنات سدیم باید مورد توجه قرار گیرد.

ادامه یافته های نوار قلب

- ✓ در مسمومیت با TCA در ECG بلیسبه لید aVR دقت کرد چنانچه موج R بزرگتر از موج S یا موج R بیشتر از 3 میلی متر باشد بیمار دارای پروگنوز بد می باشد و باید درمانهای اساسی بخصوص تجویز بی کربنات سدیم صورت گیرد.
- ✓ QT interval طولانی در دوزهای درمانی و هم در مسمومیت با TCA دیده می شود. ارتباطی با پروگنوز مسمومیت ندارد. نیازی به درمان هم ندارد هرچند که در برخی مقالات تاکید شده برای پیشگیری از احتمال ایجاد Torsades de point یا در هنگام ایجاد لین آریتمی از سولفات منیزیم به میزان 2-6 گرم در 24 ساعت اول مسمومیت استفاده کرد. همچنین در کتب text تاکید شده بیماریکه تحت درمان با انواع TCA می باشد در صورت RBBB (بلوک دسته ای شاخه راست) یا QT interval طولانی بیشتر از 45/0 ثانیه مصرف TCA قطع گردد.

علايم بالینی

- ✓ در مسمومیت با TCA معمولاً در ابتدا **علايم آنتي کولي نرژيک** دیده می شود.
- ✓ علايم آنتي کولي نرژيک به صورت مرکزي (تغير سطح هوشیاري ، آژیتاسیون ، دلریوم ، توهم ، مردمک میدرياز)
- ✓ محيطي (دهان خشک ، پوست خشک و گر گرفته ، احتباس ادرار ، یبوست، ایلئوس و هیپرترمي) می باشد.

علايم باليني

- ✓ در مسموميت با TCA علايم قلبي و عروقي به صورت نقيص هدايتي ، انواع ديسريتمي ها و هيپوتانسيون ديده مي شود.
- ✓ خطرناك ترين علائم مسموميت مربوط به همين بخش مي باشد.
- ✓ مسموميت با TCA در صورت درمان مناسب معمولاً طي 24-48 ساعت برطرف مي شود و اوج مسموميت و مرگ طي 24 ساعت اول ظاهر مي شود.

✓

....علائم بالینی

علائم CNS به صورت **کوما**، **تشنج** و **میوکلونوس** دیده می شود.

گاهی تشنج مقاوم به درمان باعث مرگ بیمار می شود. تشنج معمولاً تونیک-کلونیک، ژنرالیزه و کوتاه مدت است.

تشنج ممکن است منجر به اسیدوز متابولیک، هیپوترمی و رابدومیولیز شود.

در مسمومیت با ARDS، TCA و رابدومیولیز دیده می شود که شایع نیستند.

درمان

اصول کلي : بيماران مسموم شدمبا TCA از همان ابتدا به طور جدي تحت درمان قرار بگيرند. نکته‌اي که بايد توجه کرد بيماران غير قابل پيش‌بيني هستند و موارد زيادي اتفاق افتاده در حالیکه بيمار با سطح هوشیاري خوب به اورژانس آورده شده یکدفعه حال عمومي وي دگرگون مي‌شود و در اورژانس‌يا در هنگام انتقال به بخش دچار **آريتمي‌هاي خطرناک قلبي** مي‌گردد و در صورت عدم manage صحيح منجر به ايست قلبي و تنفسي بيمار مي‌شود.

درمان

در بیمار مسموم به TCA 6 ساعت بعد از تحت نظر گرفتن در صورت عدم وجود هیچ علامتی از مسمومیت می توان بیمار را بدون درمان خاصی مرخص نمود و بیمارانی که به قصد suicide دارو مصرف نموده اند به روانپزشک ارجاع داد.

حتی وجود **تاکیکاردی سینوسی** بدون علامت بالینی نیز معیاری برای بستری نمودن بیمار محسوب می شود اگرچه بروز عوارض در این بیماران (صرفاً تاکیکاردی سینوسی) کم است. این بدان معنا است که ترخیص بیمار در مسمومیت با TCA معنا ندارد و حتی بیمار زیر یک بسته قرص TCA مصرف کرد باید تحت نظر باشد.

Treatment

بیماریکمه اورژانس مراجعه می کند در اولین قدم باید به **cardiac monitoring** وصل شود. 12 ECG لید باید از وی تهیه شود. اندازه گیری **ABG** (در صورت دیپرسیون تنفسی یا هیپوتانسیون) در اورژانس ضروری است. اندازه گیری سطح سرمی دارو ارزشی در **manage** بیماری ندارد جز آنکه به تشخیص بیماری کمک می کند.

Treatment

بیمار در صورت اندیکاسیون و بخصوص در صورت کمپلکس QRS پهن (در صورت نیاز به انتوباسیون) بلید انتوبه شده وجه دستگاه ونتیلاتور وصل شود. پس از اتصال به دستگاه ونتیلاتور **rate تنفسی min/18** بلید برای بیمار تنظیم گردد. برای بیمار در اورژانس بلید بی کربنات سدیم تجویز گردد. روش تجویز بی کربنات سدیم بدین شکل است که سه آمپول (50mEq/50mL) بی کربنات سدیم در یک لیتر سرم قندی 5% ریخته شده یا دو آمپول بی کربنات سدیم در یک لیتر سرم یک سوم - دو سوم اضلفه شده و با سرعت 150-200cc/hr برای بیمار تنظیم گردد. البته ابتدا می توان یک یا حتی دو ویال به صورت free برای بیمار تزریق کرد یا حتی در عرض 5-1 دقیقه تزریق وریدی نمود.

تجویز بی کربنات آنقدر ادامه می یابد که PH خون به **7/5 تا 7/55** برسد و **HCO₃** در **ABG بالای 24** قرار گیرد. بهنگام تجویز بی کربنات سدیم باید مواظب آلکالوز متابولیک و هیپوکالمی بود.

Treatment

اندیکاسیون مطلق تجویز بی کربنات سدیم در مسمومیت با TCA :

1- $QRS > 0.1 \text{ s}$

2- $RaVR \geq 3 \text{ mm}$

3- Right axis deviation of terminal $40 \text{ msec} > 130^\circ$

4- Hypotention

هنگامیکه بیمار مسموم با TCA در ECG دارای کمپلکس QRS پهن (بیشتر از 1/0 ثانیه) باشد یا در لید aVR موج R بیشتر یا مساوی 3 میلی متر یا موج S < موج R باشد یا بیمار دچار هیپوتانسیون گردد حتماً باید بی کربنات سدیم تجویز گردد.

در مورد $(120^\circ - 270^\circ)$ Right axis deviation of terminal 40 msec با ECG قبل بررسی نیست و نیاز به آنالیز اختصاصی به کمک کامپیوتر دارد.

Treatment

هپرونتیالسیون در مسمومیت با TCA همانند بی کربنات سدیم باعث افزایش PH می شود و در درمان بیمار مفید است اما ارزش آن به اندازه بی کربنات سدیم نیست. در عین حال در بیمار که از هر جهت دستان برای تجویز بی کرینات سدیم بسته است (مانند ابتلا به ادم ریه) می توان از این روش در درمان استفاده کرد.

Treatment

در درمان مسمومیت با TCA اصلاح هیپوتانسیون مهم است. ممکن است بیمار ناگهان دچار هیپوتانسیون شود. هیپوتانسیون از مکانیسم‌های مختلفی ایجاد می‌شود مانند مهار کانال سدیم سریع قلب و در نتیجه کاهش برون‌ده قلبی از طرف دیگر اثرات آلفابلوکر داروهای TCA که باعث گشاد شدن عروق و هیپوتانسیون وضعیتی می‌شوند و همچنین مهار طولانی‌مدت بازجذب نوراپی‌نفرین می‌تواند به علت کاهش ذخیره نورونی سبب هیپوتانسیون شود. به همین دلیل که هیپوتانسیون از مکانیسم‌های مختلفی ایجاد می‌شود ممکن است در درمان مقاوم گردد و سبب مرگ بیمار شود. بنابراین بهنگام هیپوتانسیون در مسمومیت با TCA ابتدا از سرم نرمال‌سالین استفاده کرده و در صورتیکه 5/0 تا یک ساعت بعد لفت فشار خون اصلاح نشد از داروهای وازوپرسور مانند نوراپی‌نفرین یا **دوبامین (high dose)** استفاده می‌شود و در صورت لزوم داروهای وازوپرسور به صورت mixed برای بیمار استفاده می‌شود.

Treatment

در مسمومیت با TCA بعد از ایجاد راه هوایی مطمئن شستشوی معده انجام می‌گردد که تا 4 ساعت و حتی برخی موارد تا 12 ساعت ارزش دارد. شستشو باید آنقدر صورت گیرد تا محتویات خروجی از NG Tube ، clear شود و ممکن است به مقدار زیادی سرم یا آب نیاز باشد. در بچه‌هایی که به شکل accidental دارو مصرف نموده‌اند شستشوی معده در outcome بیمار تاثیری ندارد.

در مسمومیت با TCA از شارکول-سوریتول جهت decontamination استفاده می‌گردد. یک دوز 1gr/kg شارکول برای بیمار تجویز می‌گردد و در مورد تکرار تجویز شارکول در مسمومیت با TCA ، controversy وجود دارد. در هر صورت بهنگام تجویز شارکول باید راه هوایی مطمئن داشته باشیم و از آسپیراسیون بیمار جلوگیری شود.

Treatment

در تشنج ناشی از مسمومیت با TCA از **فنی توئین** نباید استفاده کرد چون فنی توئین خود مهارکننده کانال سدیم سریع قلب بوده و سبب افزایش احتمال عوارض قلبی و عروقی مسمومیت می گردد.

به هنگام مسمومیت بنزودیازپین ها و TCA باید از تجویز **فلومازنیل** خودداری کرد چراکه سبب تشنج در بیمار می گردد.

به هنگام تشنج در مسمومیت با TCA با توجه به افت شدید فشار خون در تجویز تیوپنتال سدیم باید دقت کرد.

Treatment

در مسمومیت با TCA از فیزوستیگمین برای درمان علائم آنتی کولی نرژیک استفاده نمی شود. اصولاً علائم آنتی کولی نرژیک علی رغم ظاهری که دارند برای بیمار خطرناک نیست لذا استفاده از فیزوستیگمین که می تواند عوارض قلبی و عروقی بیمار را بدتر کند مجاز نمی باشد.

در مسمومیت با TCA **تاکیکاردی سینوسی** را درمان نمی کنیم و استفاده از بتابلوکرها بعلا ایجاد اختلالات همودینامیک جای بحث دارد و مجاز نمی باشد.

هیپرترمی در مسمومیت با TCA به روشهای متعارف باید درمان گردد.

در مسمومیت با TCA هیپرتانسیون بیمار را درمان نمی کنیم چون به افت فشار خون بیمار کمک خواهد کرد در صورتیکه فشار خون سیستولیک بالای 170mmHg و فشار خون دیاستولیک بالای 100mmHg باشد با استفاده از نیتروپروساید وریدی یا اسمولول وریدی (یا TNG وریدی) هیپرتانسیون را اصلاح می کنیم.